不同性别全面性发育迟缓患儿的危险因素及临床特点分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0844

牛国辉，李停停，朱登纳，王军，刘红星、王鑫、张萌萌、谢加阳

（450052 河南郑州；郑州大学第三附属医院儿童康复科）
通讯作者：牛国辉，副主任医师，硕士生导师；Email：niuguohui@yeah.net

【摘要】 目的 了解全面性发育迟缓（GDD）患儿的危险因素、临床特点的性别差异。**方法** 回顾性收集从 2020 年 1 月到 2022 年 2 月在我院首次住院治疗的 GDD 患儿危险因素、临床特点等资料；将具有完整病例资料的患儿纳入研究，分析 GDD 患儿的危险因素、临床特点的性别差异。**结果** 共纳入 799 例 GDD 患儿，其中男 568 例，女 231 例，男女比例为 2.46:1。与女性患儿［12.7（6.8，27.0）］相比，男性患儿首次就诊月龄［19.0（8.8，33.0）］较晚，P<0.001；女性患儿以运动发育迟缓（51.1%）为主要就诊原因，男性患儿以语言发育迟缓（41.4%）为主要就诊原因，P<0.001。男性患儿秋季出生比例（30.6%）高于女性患儿（22.1%）；P<0.05。危险因素及临床特征方面，男性患儿宫内窘迫、脑电图异常、小头畸形、过期产、小于胎龄儿、超低体重儿、精细动作重度发育迟缓比例分为 4.9%、11.1%、0.9%、0.7%、9.2%、0.5%和 6.7%，均低于女性（分别为 10.0%、17.7%、4.8%、3.0%、15.6%、3.0%和 10.2%）；男性患儿 ASD、巨大儿比例分别为 17.4%、11.8%，高于女性患儿（8.2%和 5.2%）；均 P<0.05。**结论** GDD 患儿在部分危险因素及临床特点上存在性别差异，GDD 患儿中女性比例低，但临床症状相对重。

关键词：全面性发育迟缓；性别因素；危险因素；儿童；临床特征
基金：河南省小儿脑损伤重点实验室开放课题：全外显子组测序及低深度全外显子测序在全面性发育迟缓患儿发病机制中的研究

Analysis of risk factors and clinical characteristics of children with global developmental delay of different genders

Niu Guohui, Li Tingting, Zhu Dengna, Wang Jun, Liu Hongxing, Wang Xin, Zhang Mengmeng, Xie Jiayang
(Department of Child Rehabilitation, third affiliated Hospital of Zhengzhou University; Zhengzhou 450052)
Communication author: Niu Guohui,Deputy chief physician, master's supervisor; Email:niuguohui@yeah.net

[Abstract] Objective To understand the gender differences in risk factors and clinical characteristics of children with global developmental delay (GDD). **Methods** The data of risk factors and clinical characteristics of children with GDD who were hospitalized for the first time in our hospital from January 2020 to February 2022 were collected retrospectively, and the children with complete case data were included in the study to analyze the gender differences in risk factors and clinical characteristics of children with GDD. **Results** A total of 799 children with GDD were included, including 568 males and 231 females, the male-to-female ratio is 2.46. Compared with female children, the first visit age of male children was later than that of female children (P < 0.001). Motor developmental delay (51.1%) was the main cause of female children, and language developmental delay (41.4%) was the main cause of male children (P < 0.001). The proportion of males born in autumn (30.6%) was higher than that of females (22.1%) (P < 0.05). In terms of risk factors and clinical features, the proportions of intrauterine distress, abnormal EEG, microcephaly, overdue delivery, small gestational age infants, ultra-low birth weight infants and severe fine motor retardation in male children

were 4.9%, 11.1%, 0.9%, 0.7%, 9.2%, 0.5% and 6.7%. Were lower than women (10.0%, 17.7%, 4.8%, 3.0%, 15.6%, 3.0% and 10.2%, respectively). The proportion of ASD and macrosomia in males was 17.4% and 11.8% respectively, which was higher than that in females (8.2% and 5.2%). **Conclusion** There are gender differences in some risk factors and clinical characteristics in children with GDD. The proportion of females in children with GDD is low, but the clinical symptoms are relatively severe.

Key words:Global developmental delay; Sex factors;Risk factors; Child;Clinical characteristics

全面发育迟缓（global developmental delay,GDD）是指在≥2 个标志性里程碑（粗大运动或精细运动、语言、认知、社交和社会适应能力等）没有达到预期的发育标志，且因年龄太小无法接受系统性智力功能评估测试的儿童，GDD 的诊断通常适用于 5 岁以下的儿童[1, 2]。如果症状持续到 5 岁以上，就可以诊断为智力障碍（Intellectual disorders,ID）,重症的 GDD 多可持续到 5 岁以上，而一些轻度 GDD 患儿经过适当的对症支持训练及治疗后，5 岁前就可能恢复正常的发育标准[3]。GDD/ID 是一大类具有高度临床和遗传异质性的神经发育障碍性疾病，常共患孤独症谱系障碍（Autism Spectrum Disorder ，ASD）、癫痫等多种精神行为异常[3]。GDD 在全世界人群的发病率大约 1%～3%[4-6]，但在国内尚无确切报道。既往的研究均发现 GDD 的患儿中男性多于女性[7, 8]，但尚未见性别在 GDD 患儿中的具体差异报道，故本研究回顾性分析 2020 年～2022 年在我院就诊的患儿资料，并分为男女两组进行具体的分析，旨在为以后的 GDD 患儿的个性化治疗提供参考意见。

1　对象及方法

1.1 研究对象

根据国际疾病分类标准第 10 版（International Classification of Disease）编码，从医院电子病历检索系统回顾性收集了从 2020 年 1 月到 2022 年 2 月在我院首次住院治疗的诊断 GDD 患儿。纳入标准：GDD 诊断符合《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版中的诊断标准[9]；（1）有≥2 个标志性发育里程碑没有达到预期的发育标志；（2）5 岁以下无法接受系统性智力功能评估测试的儿童。排除标准:（1）由基因、染色体、代谢异常导致的 GDD；（2）病史资料不完善，如缺少 Gesell 量表测评结果、头颅 MRI、脑电图、出生史、孕产史等重要病史资料。本研究通过郑州大学第三附属医院伦理委员会批准（2022-079-01）豁免患者知情同意。

1.2 资料收集及研究方法

本研究为回顾性临床分析。结合既往文献报道及本次拟研究内容，从医院电子病历检索系统采集以下临床信息：（1）基本资料：如性别、年龄、居住地（农村/城市）、出生季节（按照 24 节气划分）、胎龄、出生体重等资料；（2）母孕期及围产期资料：如宫内窘迫、窒息、多胎、高危妊娠、妊娠期合并症及羊水、胎盘、脐带异常、新生儿缺血缺氧性脑病（Hypoxic Ischemic Encephalopathy ，HIE）、新生儿低血糖、先天性畸形、新生儿黄疸等；（3）病史资料：首次就诊原因、主要的发育迟缓/落后里程碑、共患病等；（4）辅助检查：视频/动态脑电图、头颅 MRI、Gesell 测评量表等检查结果。其中先天性畸形包括常见的先天性心脏病、疝、脑积水、隐睾、多指、并指、血管瘤等各个系统的发育畸形；因疾病谱复杂、种类繁多且发病率较低，故本文中统一描述为先天性畸形。

按照患儿胎龄将其分为 5 组：过期产：≥42 周；足月产：[37～41+6 周）；晚期早产：[32～36+6 周）；极早产：[28～31+6 周）；超早产：＜28 周；按照患儿出生体重分为 5 组：巨大儿：≥4000g；正常体重儿：[2500g～4000g）；低出生体重儿：[1500g～2500g）；极低出生体重儿：[1000g～1500g）；超低出生体重儿：＜1000g。依据中国不同性别胎龄新生儿出生体重曲线,按照我国及世界卫生组织的定义[10]，以同胎龄同性别出生体重的 P10、P90 为分界标准将新生儿分为大于胎龄儿、适于胎龄儿、小于胎龄儿 3 组。羊水异常包括：羊水粪染或血性羊水、羊水过多或过少；脐带异常包括：脐带扭转或脐带绕颈；胎盘异常包括：前置胎盘或胎盘早剥[11]。

由于目前国内外尚无针对全面性发育迟缓或智力障碍的头颅 MRI 分类，既往关于全面性发育迟缓患儿头颅 MRI 的研究分类不详细或未能完全包含颅内所有病变[12]，脑性瘫痪和全面性发育迟缓均属于神经系统

疾病[1]，故本研究中全面性发育迟缓的患儿头颅 MRI 的分类采用欧洲脑瘫监测的头颅 MRI 分类系统(MRI Classification System ,MRICS)[13]，该分类将头颅 MRI 结果分为 A 类（脑发育不良）、B 类（白质损伤为主）、C 类（灰质损伤为主）、D 类（杂项/其他分类不包括的异常）、E 类（无明显异常）；头颅 MRI 结果由儿童康复科及影像科高年资医师分别判读，如有争议时则请第三名高年资康复科或影像科医师介入讨论后得出统一结论，如头颅 MRI 有多种异常分类，则结合患儿临床资料后选取最可能与患儿症状相关的分类。脑电图诊断参考 2017 版《临床脑电图学》[14]，结合患儿的脑电活动频率、节律、波幅变化，将尖波、棘波、尖慢波、棘慢波、多棘慢波、高度失律等视为痫样放电；背景活动异常、阵发性慢波、纺锤波缺如等视为非特异性异常。

神经发育评估：在患儿第一次入院时由经过专业培训的儿科医师/康复治疗师采用 Gesell 发育量表中文修订版（北京市儿童医院保健所修订）进行评估。评估时要求一人一室，室内光线充足且患儿精神状态良好配合测评。评估适应能力、大运动、精细运动、语言、社交能力 5 个能区的发育商（developmental quotient,DQ），量表一共包括 512 个具体项目。测试结果分为 6 个等级：DQ>85 为正常；76≤ DQ≤ 85 为边缘状态；55≤ DQ≤ 75 为轻度发育迟缓；40≤ DQ≤ 54 为中度发育迟缓；25≤ DQ≤ 39 为重度发育迟缓；DQ <25 为极重度发育迟缓。

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理；计数资料以例（%）表示，组间比较采用χ^2检验、Fisher 确切概率法（四格表资料的样本量,<40 或 4 格中至少存在 1 个格子的频数<1 时）。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，多组间显著性差异检验使用方差分析；非正态分布的计量资料以［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用秩和检验。以双侧 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况：共纳入 GDD 患儿 799 例，首次就诊月龄为[16.0（8.0，32.0）]月；其中男 568 例（占 71.1%），首次就诊月龄为［19.0（8.8，33.0）］月；女 231 例（占 28.9%），首次就诊月龄为［12.7（6.8，27.0）］月；男女比例为 2.46:1。就诊主要原因中，男性以语言发育迟缓为主（39.3%），女性患儿以运动发育迟缓为主要就诊原因（51.1%）；出生季节中，男性以秋季出生为主（30.6%），女性以冬季为主（29.9%）；胎龄分类中均以足月产为主，而男性过期产的比例（0.7%）明显低于女性过期产的比例（3.0%）；体重分类中均以正常体重患儿为主，但男性患儿超低体重患儿比例（0.5%）明显低于女性患儿（3.0%）；胎龄体重关系中，所有患儿均以适于胎龄儿为主，而男性患儿中小于胎龄儿的比例(9.2%)明显低于女性患儿(15.6%)；以上患儿基本情况均具有性别差异（P<0.05），但两组患儿在出生方式和居住地未见明显统计学差异（P>0.05）。详见表 1。

表 1 不同性别 GDD 患儿的基本情况比较

Table 1 comparison of basic conditions of children with GDD of different genders

项目	全部患儿（799例）	男性患儿（568例）	女性患儿（231例）	t/x^2值	P值
年龄（月）	［16.0（8.0，32.0）］	［19.0（8.8，33.0）］	［12.7（6.8，27.0）］	-3.57[a]	<0.001
主诉				20.134	<0.001
适应	74（9.3%）	54（9.5%）	20（8.7%）		
运动	341（42.7%）	223（39.3%）	118（51.1%）		
语言	294（36.8%）	235（41.4%）	59（25.5%）		
社交	90（11.3%）	56（9.9%）	34（14.7%）		
出生季节				8.661	0.034
春	175（21.9%）	121（21.3%）	54（23.4%）		
夏	204（25.5%）	147（25.9%）	57（24.7%）		
秋	225（28.2%）	174（30.6%）	51（22.1%）		
冬	195（24.4%）	126（22.2%）	69（29.9%）		
胎龄				10.739	0.030

过期产	11（1.4%）	4（0.7%）	7（3.0%）		
足月	670（83.9%）	488（85.9%）	182（78.8%）		
晚期早	84（10.5%）	56（9.9%）	28（12.1%）		
极早	22（2.8%）	13（2.3%）	9（3.9%）		
超早	12（1.5%）	7（1.2%）	5（2.2%）		
胎龄体重关系				7.494	0.024
大于胎龄儿	99（12.4%）	75（13.2%）	24（10.4%）		
适于胎龄儿	612（76.6%）	441（77.6%）	171（74.0%）		
小于胎龄儿	88（11.0%）	52（9.2%）	36（15.6%）		
体重分类				16.905	0.002
巨大儿	79（9.9%）	67（11.8%）	12（5.2%）		
正常体重	620（77.6%）	439（77.3%）	181（78.4%）		
低体重	74（9.3%）	49（8.6%）	25（10.8%）		
极低体重	16（2.0%）	10（1.8%）	6（2.6%）		
超低体重	10（3.0%）	3（0.5%）	7（3.0%）		
居住地				0.354	0.552
农村	473（59.2%）	340（59.55）	133(57.6%)		
城市	326（40.8%）	228(40.1%)	98（42.4%）		
出生方式				0.042	0.838
顺	340（42.6%）	243（42.8%）	97（42.0%）		
剖	459（57.4%）	325（57.2%）	134（58.0%）		

注：a：Mann-Whitney U 检验

2.2 不同性别 GDD 患儿的危险因素比较：在 GDD 患儿的高危因素方面，男性患儿宫内窘迫史的比例（4.9%）远低于女性患儿（10.0%），差异具有统计学意义（P=0.008）。而在 HIE 史、脑出血史、新生儿感染史、胎盘异常史方面男性患儿比例高于女性患儿；在窒息史、黄疸史、母孕期妊高症史、妊糖病史、妊甲减史、新生儿低血糖史、多胎史、辅助生殖史、胎盘异常史、羊水异常史、高危妊娠史方面，男性患儿的发生率低于女性患儿，但以上因素差异均不具有统计学意义（P>0.05）。见表 2。

表 2 不同性别 GDD 患儿围产期高危因素的比较

Table 2 comparison of perinatal high risk factors in children with GDD of different genders

危险因素	全部患儿（799例）	男性患儿（568例）	女性患儿（231例）	t/x^2值	P值
窒息	111（13.9%）	76（13.4%）	35（15.2%）	0.431	0.512
黄疸	256（32.0%）	178（31.3%）	78（33.8%）	0.445	0.505
HIE	45（5.6%）	36（6.3%）	9（3.9%）	1.842	0.175
脑出血	24（3.0%）	19（3.3%）	5（2.2%）	0.786	0.375
新生儿感染性	110（13.8%）	80（14.1%）	30（13.0%）	0.167	0.683
妊高症	54（6.8%）	36（6.3%）	18（7.8%）	0.551	0.458
妊糖	49（6.1%）	32（5.6%）	17（7.4%）	0.849	0.357
妊甲减	15（1.9%）	10（1.8%）	5（2.2%）	0.145	0.703
宫内窘迫	51（6.4%）	28（4.9%）	13（10.0%）	6.945	0.008
低血糖	22（2.8%）	15（2.6%）	7（3.0%）	0.093	0.760
多胎	29（3.6%）	18（3.2%）	11（4.8%）	1.191	0.275
辅助生殖	18（2.3%）	10（1.8%）	8（3.5%）	2.162	0.141
脐带异常	159（19.9%）	114（20.1%）	45（19.5%）	0.036	0.850
胎盘异常	45（5.6%）	29（5.1%）	16（6.9%）	1.024	0.311

羊水异常	230（28.8%）	159（28.0%）	71（30.7%）	0.603	0.438
高危妊娠史	637（79.8%）	448（79.0%）	189（81.8%）	0.802	0.370

2.3 不同性别 GDD 患儿共患病的比较：在 GDD 患儿共患病方面，男性患儿在共患脑电图异常、小头畸形史方面明显低于女性患儿，但在共患 ASD 方面，男性患儿共患率（17.4%）明显高于女性患儿（8.2%），且差异具有统计学意义（P<0.05）。在共患视力障碍、听力障碍方面，男性患儿的共患率高于女性患儿；在共患营养不良史、先天性畸形史、脑积水史、基因异常史、癫痫史方面男性患儿的共患率低于女性患儿，但差异不具有统计学意义（P>0.05）。见表 3。

表 3 不同性别 GDD 患儿在共患病方面的比较

Table 3 comparison of comorbidities in children with GDD of different genders

共患病	全部患儿（799例）	男性患儿（568例）	女性患儿（231例）	t/x^2值	P值
脑性瘫痪	10（1.3%）	6（1.1%）	4（1.7%）	0.606[b]	0.436
脑电图异常	104（13.0%）	63（11.1%）	41（17.7%）	6.428	0.011
营养不良	38（4.8%）	22（3.9%）	16（6.9%）	3.379	0.066
小头畸形	16（2.0%）	5（0.9%）	11（4.8%）	12.608	<0.001
先天性畸形	103（12.9%）	66（11.6%）	37（16.0%）	2.828	0.093
脑积水	17（2.1%）	11（1.9%）	6（2.6%）	0.344	0.557
癫痫	32（4.0%）	18（3.2%）	14（6.1%）	3.571	0.059
ASD	118（14.8%）	99（17.4%）	19（8.2%）	11.053	0.001
视力障碍	16（2.0%）	13（2.3%）	3（1.3%）	0.820[b]	0.365
听力障碍	23（2.9%）	19（3.3%）	4（1.7%）	1.006[b]	0.316

注：b:校正 x^2 检验

2.4 不同性别 GDD 患儿在检查结果上的比较：GDD 患儿的 Gesell 量表测评提示，男性患儿在精细运动分级正常的比例（11.1%）高于女性患儿（6.9%），而在轻、中、重度发育迟缓方面男性患儿比例均低于女性患儿，且具有统计学差异（P=0.042）。但在 Gesell 量表测评的粗大运动、适应能力、语言、社交方面、脑电图分类及头颅 MRICS 分级方面差异不具有统计学意义（P>0.05）。见表 4。

表 4 不同性别 GDD 患儿在检查结果上的比较

Table 4 comparison of examination results in children with GDD of different genders

项目	全部患儿（799例）	男性患儿（568例）	女性患儿（231例）	t/x^2值	P值
Gesell量表测评					
适应能力分级				6.412	0.268
正常	45（5.6%）	37（6.5%）	8（3.5%）		
边缘	98（12.3%）	75（13.2%）	23（10.0%）		
轻度	369（46.2%）	256（45.1%）	113（48.9%）		
中度	183（22.9%）	132（23.2%）	51（22.1%）		
重度	73（9.1%）	48（8.5%）	25（10.8%）		
极重度	31（3.9%）	20（3.5%）	11（4.8%）		
大运动分级				5.937	0.312
正常	129（16.1%）	100（17.6%）	29（12.6%）		
边缘	115（14.4%）	83（14.6%）	32（13.9%）		
轻度	287（35.9%）	206（36.3%）	81（35.1%）		
中度	155（19.4%）	105（18.5%）	50(21.6%)		
重度	85（10.6%）	54（9.5%）	31（13.4%）		
极重度	28（3.5%）	20（3.5%）	8（3.5%）		
语言分级				7.719	0.172

正常	54（6.8%）	34（6.0%）	20（8.7%）		
边缘	75（9.4%）	56（9.9%）	19（8.2%）		
轻度	286（35.8%）	206（36.3%）	80（34.6%）		
中度	218（27.3%）	153（26.9%）	65（28.1%）		
重度	116（14.5%）	77（13.6%）	39（16.9%）		
极重度	50（7.3%）	42（7.4%）	8（3.5%）		
社交分级				3.883	0.566
正常	23（2.9%）	18（3.2%）	5（2.2%）		
边缘	50（60.3%）	34（6.0%）	16（6.9%）		
轻度	413（51.7%）	299（52.6%）	114（49.4%）		
中度	210（26.3%）	149（26.2%）	61（26.4%）		
重度	72（9.0%）	45（7.9%）	27（11.7%）		
极重度	31（3.9%）	23（4.0%）	8（3.5%）		
精细动作分级				11.515	0.042
正常	79（9.9%）	63（11.1%）	16（6.9%）		
边缘	112（14.0%）	90（15.8%）	22（9.5%）		
轻度	354（44.3%）	244（43.0%）	110（47.6%）		
中度	166（20.8%）	113（19.9%）	53（22.9%）		
重度	61（7.6%）	38（6.7%）	23（10.0%）		
极重度	27（3.4%）	20（3.5%）	7（3.0%）		
脑电图分类				5.127	0.077
正常	697（87.2%）	505（88.9%）	192（83.1%）		
痫样放电	55（6.9%）	33（5.8%）	22（9.5%）		
非特异性异常	47（5.9）	30（5.3%）	17（7.4%）		
MRI分类				6.055	0.195
A	43（5.4%）	26（4.6%）	17（7.4%）		
B	36（4.5%）	25（4.4%）	11（4.8%）		
C	20（2.5%）	18（3.2%）	2（0.9%）		
D	114（14.3%）	83（14.6%）	31（13.4%）		
E	587（73.3%）	416（73.2%）	170（73.6%）		

3 讨论

GDD/ID 是全球儿童主要致残原因之一，对家庭及社会都带来了极大经济负担，每个 GDD/ID 患儿的平均终生医疗成本在 100 万美元左右[6]。有研究表明并不是所有 GDD 患儿均进展为 ID[15]；GDD 的病因可分为遗传性因素和非遗传性因素，目前对 GDD/ID 的病因及影响疾病进展因素尚未完全了解，既往研究又均发现 GDD 患儿中男性的比例较高（可能与 X 染色体上的遗传物质变异有关[16]）。尚未见国内外有关于 GDD 患儿性别差异性的研究，故本研究排除了遗传方面的病因，首次从性别方面对 GDD 患儿的临床特点、共患病及非遗传性的高危因素等方面进行分析。以期对 GDD 患儿有进一步的了解，为以后对 GDD/ID 的进一步研究提供结论。

本研究纳入的 799 名 GDD 患儿中，71.1%的患儿为男性（568 例），这与 Okwara 等[17]的研究结果一致。研究还发现女性患儿首次就诊年龄较男性早，且以运动发育落后为家属的首要就诊原因；男性则以语言发育落后为主要就诊原因，其可能原因是在儿童发育阶段中运动发育里程碑早于语言，另外临床工作中发现大部分家长不认为男孩语言发育落后是异常的，也可能延误治疗。就出生季节而言，冬季出生的女性 GDD 患儿高于明显男性，而秋季出生的男性 GDD 患儿明显高于女性，既往未见出生季节在 GDD 患儿重的影响，后续需要更多的研究来了解两者之间的关系。就患儿的居住地而言，GDD 患儿中农村比例高于城市，但无明显

差异，可能的原因是城市居民收入水平、周围的医疗水平、围产期保健的意识普遍高于农村，从而减少了可能会有不良结局患儿的出生率。

从 GDD 患儿产时及产后因素的病因分析可见：就胎龄而言，女性 GDD 患儿非足月胎龄的比例较男性患儿高；就胎龄体重关系而言，女性患儿小于胎龄儿的比例明显高于男性患儿，小于胎龄儿还是中重度发育迟缓的独立危险因素[8]。就出生体重而言，女性患儿低、极低、超低出生体重的比例远高于男性患儿，这些产时危险因素的差异可能是女性患儿临床症状较重的直接原因。

有研究表明遗传因素及围产期损伤是 GDD 的主要原因[18]。本研究中 GDD 患儿的主要危险因素依次为高危妊娠史、黄疸、羊水异常、脐带异常、新生儿感染、妊高症、宫内窘迫、妊娠期糖尿病等。Bélanger 等[19]研究发现 GDD 的病因包括围产期缺氧、脑结构异常、代谢缺陷、毒素、感染、遗传因素和环境因素等；徐艳红等[20]的研究也发现 GDD 患儿的主要高危因素依次为新生儿窒息、早产、病理性黄疸、宫内发育迟缓、宫内窘迫、新生儿 HIE。与本研究的结果部分一致。但仅宫内窘迫具有明显性别差异，可能的原因是女性患儿的母亲妊娠合并症、胎盘异常、羊水异常及高危妊娠的比例均高于男性患儿。

在 GDD 患儿的共患病方面，大约 55%的 GDD 患儿共患其他疾病，常见的合并症有 ASD、脑电图异常、先天性畸形、营养不良、癫痫等，其中具有性别差异的为 ASD、脑电图异常、小头畸形；本研究纳入的 GDD 患儿共患 ASD 的比例低于 Kim 等[8]的研究，可能的原因是本研究纳入的部分患儿年龄偏小，虽有 ASD 的临床表现，但尚不能确诊。两研究均表现出男性患儿共患 GDD 的比例远高于女性患儿，可能的原因是大脑早期发育的基因表达不同[21]。而在共患小头畸形及脑电图异常方面，女性患儿明显高于男性患儿，这与 Kamath 等[22]的研究结果一致，可能的原因是女性患儿的母亲妊娠合并症及高危妊娠的比例较高导致的胎儿宫内发育迟缓，后续需更多的研究阐明性别差异的具体原因。本研究中 GDD 患儿共患癫痫的比例低于 Lin 等[23]的研究，可能原因是本研究纳入患儿 GDD 分型较轻有关。本研究纳入患儿共患其他疾病的比例普遍较低，其主要原因可能是纳入研究患儿中大龄儿童比例较低且中度及以上发育迟缓患儿较少。

本研究还发现，GDD 患儿头颅 MRI 异常的比例约为 26%，这与 Liao 等[24]研究的结论一致，在损伤类型方面女性脑发育不良的比例高于男性患儿，男性患儿灰质损伤的比例高于女性。在脑电图分类异常的类型中女性患儿痫样放电及非特异性异常的比例均高于男性患儿。在 GDD 患儿中还存在发育不平衡现象[25]，本研究中常见的发育迟缓类型依次为社交发育迟缓、语言发育迟缓、适应能力障碍，但所有能区均以轻度发育迟缓为主；中度及以上的发育迟缓中语言发育迟缓占比最高[8]；所有的发育能区中均表现出女性患儿中度及以上发育迟缓的比例高于男性患儿，且在精细动作分级中存在性别差异。

综上，性别在 GDD 患儿的部分高危因素及临床特点方面存在差异，男性患儿就诊时间晚、以语言发育迟缓为主要就诊原因，且发育迟缓程度较女性患儿相对较轻，而女性患儿以运动发育迟缓为主要就诊原因。且对于有宫内窘迫、脑电图异常、小头畸形、非足月产、超低出生体重、小于胎龄儿等病史的女性患儿可能患 GDD 的比例及严重程度较男性高。临床工作中对于有以上高危因素的患儿应早期识别，积极处理，争取较好的治疗效果。

参考文献

[1] Association A P, Force D T. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. American Psychiatric Association,2013.33, 38-41.

[2] 刘芸，马静，何雪梅，等. 儿童康复相关发育性疾病的命名现状与建议[J]. 中国全科医学,2022,25(08):899-904.

[3] 彭镜，尹飞，姜玉武，等. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J]. 中华儿科杂志,2018,56(11):806-810.

[4] Lambie L A, Fieggen K J, Donald K A. Investigating developmental delay in South Africa : a pragmatic approach[J]. South African medical journal,2019,109(4):210-213.

[5] Choo Y Y, Agarwal P, How C H, et al. Developmental delay: identification and management at primary care level[J]. Singapore Medical Journal,2019,60(3):119-123.

[6] Mithyantha R, Kneen R, Mccann E, et al. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay[J]. Arch Dis Child,2017,102(11):1071-1076.

[7] Randhawa H S, Bagale S, Umap R, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging-Based Evaluation of Pediatric Patients With Developmental Delay: A Cross-Sectional Study[J]. Cureus,2022,14(4):e24051.

[8] Kim S W, Jeon H R, Jung H J, et al. Clinical Characteristics of Developmentally Delayed Children based on Interdisciplinary Evaluation[J]. Sci Rep,2020,10(1):8148.

[9] Battle D E. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)[J]. Codas,2013,25(2):191-192.

[10] 中国不同出生胎龄新生儿出生体重、身长和头围的生长参照标准及曲线[J]. 中华儿科杂志,2020,58(09):738-746.

[11] 王恋，林新祝. 双胎妊娠一胎胎死宫内后存活儿的近期预后[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(09):886-889.

[12] Ali A S, Syed N P, Murthy G S, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of developmental delay in pediatric patients[J]. J Clin Diagn Res,2015,9(1):C21-C24.

[13] Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations[J]. Developmental Medicine & Child Neurology,2017,59(1):57-64.

[14] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 人民卫生出版社,2017.214-216.

[15] Blesson A, Cohen J S. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2020,10(4).

[16] Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability[J]. Clin Med (Lond),2017,17(6):558-561.

[17] Okwara F, le Roux S M, Donald K A. Health Service Utilization by Young Children with Autism Spectrum Disorder Versus Global Developmental Delay at a Tertiary Center in a Resource-Limited Setting[J]. J Dev Behav Pediatr,2022,43(5):e320-e329.

[18] Gowda J K, Gowda V K, Shivappa S K. Etiological Evaluation of Global Developmental Delay[J]. Indian J Pediatr,2020,87(3):224.

[19] Bélanger S A, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability[J]. Paediatrics & Child Health,2018,23(6):403-410.

[20] 徐艳红，李静，唐久来. 儿童全面性发育落后的高危因素、临床特征和预后[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):783-786.

[21] Jack A, Sullivan C, Aylward E, et al. A neurogenetic analysis of female autism[J]. Brain,2021,144(6):1911-1926.

[22] Kamath V, Yoganathan S, Thomas M M, et al. Utility of Chromosomal Microarray in Children with Unexplained Developmental Delay/Intellectual Disability[J]. Fetal Pediatr Pathol,2022,41(2):208-218.

[23] Lin L, Zhang Y, Pan H, et al. Clinical and genetic characteristics and prenatal diagnosis of patients presented GDD/ID with rare monogenic causes[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases,2020,15(1).

[24] Liao L H, Chen C, Peng J, et al. Diagnosis of intellectual disability/global developmental delay via genetic analysis in a central region of China[J]. Chin Med J (Engl),2019,132(13):1533-1540.

[25] Shan L, Feng J Y, Wang T T, et al. Prevalence and Developmental Profiles of Autism Spectrum Disorders in Children With Global Developmental Delay[J]. Front Psychiatry,2021,12:794238.